

ヒト子宮内膜における有機カチオントランスポーター —SCL22A16の発現

著者	佐藤 直子
号	2201
発行年	2005
URL	http://hdl.handle.net/10097/22783

氏 名（本籍）さ とうな おこ
佐 藤 直 子

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 博 第 2 2 0 1 号

学位授与年月日 平成 17 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 Expression of the organic cation transporter
SLC22A16 in human endometrium
(ヒト子宮内膜における有機カチオントランスポー
ター SCL22A16 の発現)

(主 査)

論文審査委員 教授 八重樫 伸 生 教授 竹 島 浩

教授 佐々木 巖

論文内容要旨

目 的

近年、有機カチオントランスポーターの organic cation transporter (SLC 22 A 16) が単離されたが、このトランスポーターは生理的に体内に存在する有機カチオンの細胞内への取り込みに働くのみならず、アドリマイシンの細胞内への取り込みを担い感受性を決定していると考えられている。SLC 22 A 16 は胎児肝や消化器癌を中心としたいくつかの癌細胞に発現し、正常細胞にほとんど発現がみられないことがわかっている。しかしながらヒト正常子宮内膜や子宮体癌における発現についての検討はいまだなされていなかった。本研究はヒト正常子宮内膜や子宮体癌における SLC 22 A 16 発現の有無と、SLC 22 A 16 発現の臨床病理学的因子との関連について検討した。

方 法

子宮体癌の培養細胞株として Ishikawa, Sawano, JHUEM 1, JHUEM 2, JHUAS-1, HEC-1-A, HHUA を用いた。また 1995 年から 2001 年に当院で手術を施行したヒト子宮体癌症例 124 例の組織標本を用いた。組織型は類内膜腺癌の症例のみを用いることとした。正常内膜は 25 例で、増殖期内膜を 15 例、分泌期内膜 10 例を用いた。SLC 22 A 16 の発現は免疫組織化学染色と定量 PCR 法により検討した。またプロゲステロンによる SLC 22 A 16 遺伝子発現の変化をみるために、Ishikawa 細胞を用いてプロゲステロン添加実験を行った。エタノールで希釈したプロゲステロンを 1 nM, 10 nM, 100 nM に調整したプロゲステロンを添加後 3, 6, 9, 12 時間後に細胞を回収し SLC 22 A 16 mRNA を抽出したのち、定量 PCR を行った。

結 果

正常内膜組織における SLC 22 A 16 蛋白の発現を免疫組織化学染色法で検討したところ、増殖期の内膜組織の 20%, 分泌期の組織の 70% で陽性であり有意差を認めた。染色される部位は主に細胞膜および細胞質であった。定量 PCR では SLC 22 A 16 の mRNA は正常内膜、特に分泌期内膜で多く認められた。

子宮体癌組織においても 48% の症例で SLC 22 A 16 蛋白の発現が認められた。SLC 22 A 16 蛋白の発現は定量 RT-PCR による SLC 22 A 16 の mRNA 発現と関連していた。SLC 22 A 16 蛋白の発現と年齢、グレード、ステージとの関連は明らかではなかったがプロゲステロンレセプターの発現と SLC 22 A 16 蛋白発現の間には相関が認められた。

培養細胞株の中で Ishikawa 細胞が最も SLC 22 A 16 を発現していたため、その細胞を用いてプ

ロゲステロン添加実験を施行した。添加後 6 時間から SLC 22 A 16 mRNA の有意な増加を認めた。

結 論

子宮内膜には SLC 22 A 16 が発現していると考えられた。特に正常内膜組織においては分泌期において有意に上昇していた。また細胞株を使った実験で SLC 22 A 16 の発現がプロゲステロンによって増加することが示された。以上の結果は子宮内膜細胞内での SLC 22 A 16 発現がプロゲステロンの影響を受けていることを示し、子宮体癌の化学療法におけるアドリアマイシンとプロゲステロン併用療法の有用性を示唆するものであった。

審 査 結 果 の 要 旨

近年、有機カチオントランスポーターの organic cation transporter (SLC 22 A 16) が単離されたが、このトランスポーターは生理的に体内に存在する有機カチオンの細胞内への取り込みに働くのみならず、アドリアマイシンの細胞内への取り込みを担い感受性を決定していると考えられている。SLC 22 A 16 は胎児肝や消化器癌を中心としたいくつかの癌細胞に発現し、正常細胞にほとんど発現がみられないことがわかっている。しかしながらヒト正常子宮内膜や子宮体癌における発現に関しての検討はいまだなされていなかった。本研究はヒト正常子宮内膜や子宮体癌における SLC 22 A 16 発現の有無と、SLC 22 A 16 の発現の臨床病理学的因子との関連について検討したものである。

正常内膜組織における SLC 22 A 16 蛋白は分泌期の組織で有意に発現を認め、発現部位は主に細胞膜および細胞質であった。この現象は蛋白発現のみならず mRNA の発現でも確認された。またプロゲステロン受容体発現と SLC 22 A 16 発現とに有意な相関があった。子宮体癌組織の約半数で SLC 22 A 16 蛋白の発現が認められ、それは定量 RT-PCR による SLC 22 A 16 の mRNA 発現と関連していた。SLC 22 A 16 蛋白の発現と年齢、グレード、ステージとの関連は明らかではなかったがプロゲステロン受容体の発現と SLC 22 A 16 蛋白発現の間には相関が認められた。さらに SLC 22 A 16 とプロゲステロン受容体の関連の生理的意義を見いだすために子宮内膜癌由来細胞株を用いてプロゲステロン添加実験を施行した。プロゲステロン添加後 6 時間から SLC 22 A 16 mRNA の有意な増加を認めた。以上の結果は子宮内膜細胞内での SLC 22 A 16 発現がプロゲステロンの影響を受けていることを示し、子宮体癌の化学療法におけるアドリアマイシンとプロゲステロン併用療法の有用性を示唆するものであった。

これまで SLC 22 A 16 は癌細胞に発現し、正常細胞には発現が見られないと考えられていたが、本研究によりはじめて子宮内膜における発現が確認され、また分泌期で高発現していることからプロゲステロンとの関連性が見い出された。本研究は、化学療法の効果や耐性のメカニズムを解明するという観点からも有用な研究であり、博士論文に十分値する内容であると思われた。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。